

PCT/GE00/00 002

საქართველოს ინტელექტუალური საკუთრების ეროვნული ცენტრი "საქპატენტი"

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY CENTER OF GEORGIA

"SAKPATENTI"

REC'D 18 MAY 2000	
WIPO	PCT

დ ა მ ო წ მ ე ბ უ ლ ი ა ს ლ

Certified copy 10/009459

საქართველოს ინტელექტუალური საკუთრების ეროვნული ცენტრი "საქპატენტი" ადასტურებს, რომ თანდართული მასალა არის გამოგონებაზე განაცხადის ზუსტი ასლი:

National Intellectual Property Center of Georgia "Sakpatenti" hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the application of the invention, as follows:

(22) განაცხადის შეტანის თარიღი (Date of filing the application):

30 აპრილი 1999 (30.04.99)

(21) განაცხადის № (Application number): A 1999 003512

(54) გამოგონების დასახელება (Title of the invention): ანტიკონვულსანტების გამოყენების პრინციპულად ახალი ინდიკაცია

(76) გამომგონებლის, რომელიც ამავე დროს განმცხადებელიცაა, სახელი, გვარი (Name of inventor who is also applicant): მერაბ ლომია, GE

თბილისი, 02.05.2000
Tbilisi

დ. ძამუკაშვილი
D. Dzamukashvili

გენერალური დირექტორის მოადგილე
Deputy Director General



რეგ. №78

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A61K

ანტიკონვულსანტების გამოყენების პრინციპულად ახალი ინდიკაცია.

გამოგონების არსი:

ანტიკონვულსანტების და მათი დერივატების და ანალოგების გამოყენება ცალ-ცალკე ან კომბინაციაში სხვა საშუალებებთან სამკურნალო საშუალებების სახით ბრონქული ასთმის, ასთმური და ალერგიული ბრონქიტის, ასთმური სინდრომის, ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის და ბრონქოსპასტიური სინდრომების და ამ სინდრომებით მიმდინარე დაავადებების და პათოლოგიური მდგომარეობების სამკურნალოდ.

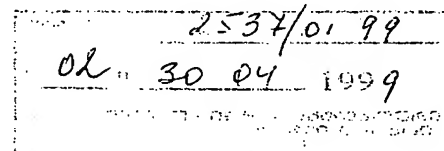
გამოგონება მიეკუთვნება მედიცინის დარგს, კერძოდ - ფარმაცოთერაპიას.

გამოგონების ცნობილი ანალოგები:

ანტიკონვულსანტები გამოყენება შემდეგი მიმართულებით: ეპილეპსიის, კრუნჩხვების და კრუნჩხვითი ეკვივალენტების, სამწვერა ნერვის და სხვა ნევრალგიების, შაკიკის, აფექტურ-რესპირატორული პაროქსიზმების, ტიკოზური ჰიპერკინეზების, ფსიქოზების, აბსტინენტური სინდრომის და სხვა დაავადებათა სამკურნალოდ.

გამოგონების ცნობილი პროტოტიპები:

ანტიალერგიული საშუალებების გამოყენება ბრონქული ასთმის, ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის და ბრონქოსპასტიური სინდრომის სამკურნალოდ, სტეროიდული ჰორმონების გამოყენება ბრონქული ასთმის, ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის და ბრონქოსპასტიური სინდრომის სამკურნალოდ, ადრენალინის ჯგუფის ნივთიერებების გამოყენება ბრონქული ასთმის, ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის და ბრონქოსპასტიური სინდრომის სამკურნალოდ, ბეტა-ადრენორეცეპტორების სტიმულატორების გამოყენება ბრონქული ასთმის, ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის და ბრონქოსპასტიური სინდრომის სამკურნალოდ.



პროტოტიპების უარყოფითი მხარეები:

მათი გამოყენებისას აღინიშნება:

- ზედმეტად ინდივიდუალური მოქმედება და არასაკმარისი ეფექტურობა.
- უარყოფითი ზეგავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე და ჰიპერტენზიული ეფექტი.
- უარყოფითი ზეგავლენა ჰორმონთა ცვლაზე და სათანადო პათოლოგიური სიმპტომატიკის აღმოცენება..
- სამკურნალო ქიმიური ნივთიერების შეყვანის ხშირი საჭიროება ორგანიზმში სასუნთქი გზებიდან ტექნიკური საშუალებების გამოყენებით.

გამოგონების არსი და მისი განსხვავება პროტოტიპებისაგან:

ანტიკონვულსანტების გამოყენება როგორც ბრონქული ასთმის, ასთმური და ალერგიული ბრონქიტის, ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის და ბრონქოსპასტიური სინდრომების და ამ სინდრომებით მიმდინარე დაავადებების სამკურნალო პრეპარატებისა.

პროტოტიპებისაგან განსხვავებით, ანტიკონვულსანტების გამოყენებისას ბრონქული ასთმის, ასთმური და ალერგიული ბრონქიტის, ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის და ბრონქოსპასტიური სინდრომების და ამ სინდრომებით მიმდინარე დაავადებების სამკურნალოდ:

- აღინიშნება გაცილებით უფრო მაღალი ეფექტურობა.
- არ აღინიშნება უარყოფითი ზეგავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე და ჰიპერტენზიული ეფექტი.
- არ აღინიშნება უარყოფითი ზეგავლენა ჰორმონთა ცვლაზე და სათანადო პათოლოგიური სიმპტომატიკის აღმოცენება..
- არ არის საჭირო სამკურნალო ქიმიური ნივთიერების შეყვანა ორგანიზმში

სასუნთქი გზებიდან ტექნიკური საშუალებების გამოყენებით, ნივთიერება შეიყვანება ავადმყოფის ორგანიზმში პერორალურად.

ტექნიკური შედეგი:

მიიღწევა იმით, რომ ანტიკონვულსანტები შეიყვანება ავადმყოფის ორგანიზმში. ნივთიერების ხანგრძლივი უწყვეტი მიღების პერიოდში მონოთერაპიის ან კომბინირებული თერაპიის სახით ავადმყოფს არ უვითარდება ბრონქული ასთმის და სხვა დაავადებების დროს ბრონქოსპასტიური შეტევები.

2534/01 49			
03	30	04	1999
საქართველოს იუსტიციის მინისტრის განკარგულებაში			

მეცნიერული დასაბუთება:

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის და ამერიკის შეერთებული შტატების გულის, სისხლის და ფილტვების ეროვნული ინსტიტუტის ერთიანი განმარტების მიხედვით, ბრონქული ასთმა არის სასუნთქი გზების ქრონიკული ანთებითი დაავადება, რომელშიც მრავალი უჯრედი ღებულობს მონაწილეობას, კერძოდ - პოხიერი უჯრედები, ეოზინოფილები და T-ლიმფოციტები. მგრძნობიარე ინდივიდუუმებში ეს ანთება იწვევს ხიზინის, სუნთქვის გაძნელების (ქოშინის), გულმკერდის შეზოჭილობისა და ხველის რეციდივულ ეპიზოდებს, განსაკუთრებით ღამით და/ან ადრე დილას. ეს სიმპტომები ჩვეულებრივ ასოცირდება ჰაერის ნაქადის ფართოდ გავრცელებულ, მაგრამ ცვალებად შეზღუდვასთან, რომელიც ნაწილობრივ უკუიქცევა სპონტანურად ან მკურნალობის შედეგად. ანთება ასევე იწვევს მასთან ასოცირებული სასუნთქი გზების მგრძნობელობის მომატებას მრავალრიცხოვანი სტიმულების მიმართ (Global Initiative for Asthma, 1995).

ბრონქული ასთმის გამომწვევი მიზეზი უცნობია, და ისიც კი არ არის ნათელი, არის თუ არა ასთმა ერთი დაავადება ერთი გამომწვევი მიზეზით, თუ წარმოადგენს მრავალი მიზეზით გამოწვეულ სიმპტომოკომპლექსს (Reed, 1985).

ჩვენი ვარაუდით, ბრონქული ასთმის პათოგენეზის საფუძვლებში ეპილეფსიის მსგავსი მექანიზმები დევს. ეს დასტურდება შემდეგი მონაცემებით და მოსაზრებებით:

1) როგორც ბრონქული ასთმა, ისე ეპილეფსიაც წარმოადგენენ ჰირერრეაქტიული ტიპის დაავადებებს, და ამ დაავადებებს ახასიათებთ კლინიკურ გამოვლენათა პაროქსიზმული ხასიათი. ორივე დაავადებები მიეკუთვნებიან დაავადებათა ჯგუფს წინასწარ არსებული მემკვიდრული განწყობით, და წინასწარ არსებული კონსტიტუციური ანომალიის რეალიზაცია დიდწილად განპირობებულია დამატებითი ფაქტორების ზეგავლენაზე.

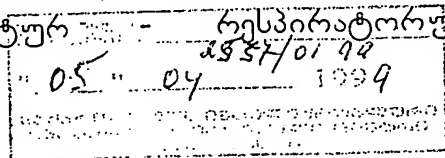
2) ასთმური ბრონქოსპაზმის პათოგენეზის არაპირდაპირი თეორიის თანახმად (Leff, 1982), სასუნთქი გზების (ბრონქების) მომატებული რეაქტიულობის სინდრომის განვითარებაში და რეალიზაციაში დიდი ადგილი უკავია ცენტრალურ ნერვულ სისტემას (Gold et al., 1972; Nadel, 1973; Empey et al., 1976; Leff, 1982). არსებობს ექსპირატორული ბრონქოსპაზმის მოდელები, რომლებიც მიიღება ზოგიერთი ცერებრული სტრუქტურების გაღიზიანებით, და ნაჩვენებია ასეთი ბრონქოსპაზმის ფარმაკოლოგიური კორექციის საშუალება ნეიროტროპული ნივთიერებებით (Хаушиа, 1961; Пеккер, Жаугашева, 1973; Пеккер, Жаугашева, Балханова, 1975; Жаугашева, 1975, 1976).

3) ერთ და იგივე ავადმყოფებში ძალიან იშვიათია ერთდროულად ან თუნდაც სხვადასხვა დროს შიზოფრენიის და ბრონქული ასთმის თანაარსებობა (Ehrentheil, 1957; Dobrzanski, 1970), რაც ძალიან წააგავს ეპილეფსიური გულყრების და შიზოფრენიული ფსიქოზების კარგად ცნობილ

კლინიკურ ანტაგონიზმს (Meduna, 1937). იმ იშვიათ შემთხვევებში კი, როდესაც ბრონქული ასთმა და შიზოფრენია ერთ ავადმყოფს ერთდროულად აქვს, შიზოფრენიის გამწვავებას თან სდევს ბრონქული ასთმის კლინიკური სიმპტომების ნივთიერება და პირიქით (Funkenstein, 1950; Lemke, 1992).

4) ბრონქული ასთმით დაავადებულ ბავშვებს ეპილევსია ან კრუნჩხვითი სინდრომები ამჟამად აქვთ ან ადრე ჰქონდათ ანამნეზში 2 - 6,5-ჯერ უფრო ხშირად, ვიდრე მთელ ბავშვთა პოპულაციაში (Иванова, 1987, 1989). არსებობს მონაცემები ტრიპტოფანის ნეიროაქტიური მეტაბოლიტების გარკვეული კორელაციების თაობაზე ბიოლოგიურ სითხეებში ეპილევსიით და ბრონქული ასთმით დაავადებულ ბავშვებში (Иванова и др., 1988).

5) ბრონქული ასთმის ერთ-ერთ ყველაზე დამახასიათებელ და აუცილებელ კლინიკურ ნიშანს წარმოადგენს რესპირატორული ბრონქოსპაზმი და ქოშინი უპირატესად ამოსუნთქვის გაძნელებით. ჩასუნთქვა ამ დროს გაცილებით უფრო ნაკლებადაა შეცვლილი ან საერთოდ უცვლელია (Guyton, 1991). ეს ნიშანი იმდენად დამახასიათებელია ბრონქული ასთმისთვის, რომ მას იყენებენ ბრონქული ასთმის დიფერენციული დიაგნოსტიკისთვის სასუნთქი გზების მრავალ სხვა პათოლოგიურ მდგომარეობასთან (Виноградов, 1987). ამავე დროს, არსებობს სასუნთქი გზების კიდევ ერთი პათოლოგიური მდგომარეობა - ციანოზური და ფერმკრთალი აფექტურ - რესპირატორული პაროქსიზმები ბავშვებში, როდესაც აღინიშნება ამოსუნთქვის გაძნელება. თუ საქმე გვაქვს ციანოზურ აფექტურ - რესპირატორულ პაროქსიზმებთან, ამ მდგომარეობისას წამყვან სიმპტომს წარმოადგენს სუნთქვის პაროქსიზმული შეჩერება ჩასუნთქვის შემდეგ და სწორედ ამოსუნთქვის დროებითი გაძნელება, უფრო სწორედ - ამოსუნთქვის დროებითი შეუძლებლობა, და ასეთი მდგომარეობის ერთ-ერთ უმთავრეს მიზეზად ითვლება ცდომილი ნერვის მომატებული ტონუსი (Коровин, 1984; Huttenlocher, 1987). უფრო იშვიათად გავრცელებულ ფერმკრთალი აფექტურ - რესპირატორული პაროქსიზმების დროს ყველაფერ ამას ემატება გულის ცემის მნიშვნელოვანი შენელება ან ხანმოკლე ასისტოლია (Chutorian, 1991). ზოგიერთი ავტორი თვლის, რომ სასუნთქი გზების ამ პათოლოგიურ მდგომარეობას გარკვეული პათოგენეზური კავშირი აქვს ეპილევსიასთან და კრუნჩხვით მდგომარეობებთან (Ратнер, 1985; Харитонов и др., 1990), და ამ პათოლოგიის ეფექტურ მკურნალობად, ატროპინის (Chutorian, 1991) გამოყენებასთან ერთად, ითვლება ანტიკონვულსანტების გამოყენება (Chutorian, 1991; Шанько, 1993a). ამავე დროს, იმ ადამიანებს, ვისაც ბავშვობაში ჰქონდა აფექტური რესპირატორული პაროქსიზმები, შემდგომში 3,6% შემთხვევაში უვითარდებათ ეპილევსია (Шанько, 1993a), ეს კი 3,6-7,2-ჯერ უფრო მაღალია ეპილევსიის სიხშირეზე დანარჩენ პოპულაციაში, რომელიც 0,5-1%-ს ფარგლებში მერყობს (Ehle, Homan, 1980; Zielinski, 1988; Шанько, 1993b). ზოგიერთი ავტორი აღნიშნავს, რომ აფექტურ - რესპირატორული



პაროქსიზმებით დაავადებულ ბავშვებში ეპილექსია 12% შემთხვევაში ვითარდება (Ратиер, 1985). ეპილექსიით დაავადებულ შვიდასი ადამიანის გამოკვლევისას წარსულში 49-ს (7%) აფექტურ - რესპირატორული პაროქსიზმები ჰქონდა (Харитонов и др., 1990). ჩვენი მონაცემების მიხედვით, ასთმიანი ბავშვების დაახლოებით 13,5%-ს ანამნეზში აღენიშნებოდა აფექტურ - რესპირატორული პაროქსიზმები, რაც დაახლოებით 2,7-3,4-ჯერ უფრო მაღალია ბავშვთა მთლიანი კონტინგენტის მაჰვენებლებზე - 4-5% (Шанико, 19936). გამომდინარე აქედან, შეიძლება ვარაუდი გამოვთქვათ ბრონქული ასთმის, ეპილექსიის და აფექტურ - რესპირატორული პაროქსიზმებს შორის პათოგენეზურ კავშირებზე.

6) როგორც ბრონქული ასთმის (Global Initiative for Asthma, 1995), ასევე ეპილექსიის დროს (Карлов, 1990). ჰიპერვენტილაცია ხშირად ხელს უწყობს შესაბამისად ასთმური შეტევების ან კრუნჩხვითი მოვლენების გამოვლენას. ზოგიერთი ისეთი სხვა ფაქტორი, როგორიცაა ემოციები, მძაფრი სუნი, მეტეოროლოგიური ფაქტორები, ენდოკრინული ფაქტორები და სხვ. ამა თუ იმ სიხშირით შესაძლებელია მოგვევლინოს როგორც ეპილექსიური (Бишауришвили и др., 1985), ისე ასთმური შეტევების (Федосеев, Хлопотова, 1988; Global Initiative for Asthma, 1995) მაპროვოცირებელ ფაქტორებად.

7) არსებობს მონაცემები ეგ-ზე კრუნჩხვითი ზღურბლის დაქვეითების კორელაციის თაობაზე ბრონქების მომატებულ რეაქტიულობასთან ბრონქული ასთმით დაავადებულ ავადმყოფებში (Ловицкий и др., 1995). ჩვენ მიგვაჩნია, რომ ბრონქების მომატებული რეაქტიულობა ბრონქული ასთმის დროს შეიძლება განვიხილოთ როგორც მომატებული კრუნჩხვითი მზაობის ანალოგი ეპილექსიის დროს.

8) უმრავლეს შემთხვევაში ეპილექსია იწყება 16 - 24 წლის ასაკამდე (Fry, 1974; Brain, Walton, 1977; Сараджияшвили и др., 1986; Goldensohn et al., 1989; Карлов, 1990), ავადობის შემდეგი გაცილებით უფრო მცირე პიკი აღინიშნება 40-50 წლის ასაკის ზემოთ (Fry, 1974; Brain, Walton, 1977; Карлов, 1990), რაც წააგავს ანალოგიურ სურათს ბრონქული ასთმის დროს: ნახევარზე უფრო მეტ შემთხვევაში (Fry, 1974; Чучалин, 1985) ბრონქული ასთმა იწყება ბავშვობის ასაკში, ავადობის შემდეგი მცირე პიკი აღინიშნება 35 - 45 წლის ასაკის შემდეგ (Fry, 1974; Федосеев, Хлопотова, 1988). როგორც კრუნჩხვითი მზაობა (Бишауришвили и др., 1985; Багалин, Голубева, 1985), ისე ბრონქების რეაქტიულობა (O'Connor et al., 1986) მნიშვნელოვნად მცირდება 16 წლის ასაკის შემდეგ.

9) ჩვენი მონაცემების მიხედვით, ბრონქული ასთმის შეტევებისთვის დამახასიათებელია აურას მაგვარი მდგომარეობა: ავადმყოფთა გამოკითხვისას ჩვენს მიერ შექმნილი სპეციალური ანკეტის გამოყენებით დადგინდა, რომ ავადმყოფთა 31,5%-ს შეტევამდე რამოდენიმე წუთით ან წამით ადრე აღენიშნებოდა შეტევის წინამორბედები, რომლებიც უფრო ხშირად გამოიხატებოდნენ ყელში ან ცხვირის ღრუში მოჭერის ან ლიტინის

შეგრძნებით, ან გულმკერდის მოჭერის და შეზღუდვის შეგრძნებით. ამავე დროს, ჩვენ ზოგიერთ ავადმყოფში ბრონქული ასთმის გამწვავებამდე რამდენიმე დღით ადრე დავაფიქსირეთ პროდრომული სინდრომები, რომლებიც გამოიხატებოდა დაქვეითებულ გუნება-განწყობაში, მზარდ აგზნებადობაში და მოუსვენრობაში და სხვ., რაც შეიძლება ეპილეფსიური პროდრომული სინდრომების ანალოგად ჩაითვალოს.

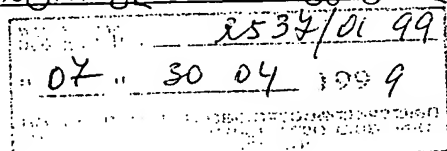
გამომდინარე ზემომოყვანილი მოსაზრებებიდან, და გარკვეული პირობითი ანალოგიით ეპილეფსიური გულყრების 1981 წლის საერთაშორისო კლასიფიკაციასთან (Commission, 1981), ბრონქული ასთმა შეიძლება განვიხილოთ როგორც პათოლოგიური მდგომარეობა პაროქსიზმული კლინიკური გამოვლინებებით; ბრონქული ასთმის შეტევა შეიძლება განვიხილოთ როგორც მარტივი პარციალური გულყრის ანალოგი ვეგეტო-ვისცერული გამოვლენით, რომელიც გამოიხატება ბრონქების გლუვი მუსკულატურის ტონური სპაზმის (კრუნჩხვის) სახით უპირატესად ამოსუნთქვის დროს, და რომელიც იწვევა უპირატეს შემთხვევაში რეფლექტორულად (სასუნთქი გზების ალერგია, ცხვირის ღრუს პოლიპები, სუნთქვა ცივი ან მშრალი ჰაერით, მძაფრი სუნი და ა.შ.) ან ფსიქოგენურად.

შეიძლება ჩავთვალოთ, რომ რეფლექსები ბრონქების ზედაპირიდან, და ზოგიერთ შემთხვევაში სხვა ადგილებიდანაც, ან ფსიქოგენური ფაქტორები, ცენტრალური ნერვული სისტემის სათანადო ნაწილების აგზნებადობის დაბალი ზღურბლის გამო იწვევენ ცენტრალურად ინდუცირებულ ნეიროგენულ (ვაგუსურ - და არა მარტო ვაგუსურ) პაროქსიზმულ ბრონქოსპაზმს, ე.ი. განსაკუთრებულ სპეციფიურ პარციალურ ავტონომიურ (ვისცერალურ), რეფლექტორულად ან ფსიქოგენურად ინდუცირებულ ბრონქების ტონურ პაროქსიზმს (სპაზმს), მისთვის დამახასიათებელი ძირითადად ამოსუნთქვის გაძნელებასთან. ეს სპაზმი, რეფლექსური ან ფსიქოგენური, შეიძლება გამოწვეული იყოს ალერგენის და მის მიერ ინდუცირებული ანთების ზეგავლენით, ცივი ჰაერით, ემოციური ფაქტორით, ფიზიკური დატვირთვით, სიგნალებით სხვა ორგანოების ინტეროცეპტორებიდან და ა.შ.

ბრონქების ასეთი სპაზმი, როგორც წესი, პარციალურ ხასიათს ატარებს, ე.ი. უიშვიათესი გამონაკლისების გარდა, არასოდეს არ ხდება პაროქსიზმების გავრცელება კუნთების სხვა ჯგუფებზე, არ აღინიშნება მათი გენერალიზაცია და ცნობიერების შეცვლა ან გონების დაკარგვა. ეპილეფსიური სტატუსის მსგავსად, შეიძლება განვითარდეს ასთმური სტატუსიც.

გამომდინარე ზემოდ თქმულიდან ჩვენ ვთვლით, რომ ბრონქული ასთმა წარმოადგენს დაავადებას ორკომპონენტიანი პათოგენეზური მექანიზმით:

- 1) ტრიგერული - პერიფერიული (ალერგიული, რეფლექსური) ან/და ცენტრალური (ფსიქოგენური), და 2) გენერატორული - ცენტრალური პაროქსიზმული ნეიროგენული.



ტრიგერული კომპონენტების ზეგავლენის დროს (იმ შემთხვევაში, თუ არსებობს გენერატორული კომპონენტის აღმოცენების კონსტიტუციური წინაპირობები - ბრონქოკონსტრიქციისთვის და მისი თანმხლები ნეიროგენული ანთებისთვის ცენტრალური ნეიროგენული პაროქსიზმული მზაობის ზღურბლის დაქვეითება) იწვებს მოქმედებას პაროქსიზმული გენერატორული კომპონენტი და მიმდინარეობს ავადმყოფობის განვითარება: გენერატორული კომპონენტის მოქმედებას მოჰყვება ტრიგერული კომპონენტების მიმართ მომატებული მგრძნობელობა და თავად ამ კომპონენტების სტაბილიზაცია, რაც გამოიხატება ბრონქებში ქრონიკული ალერგიული ანთების დამატებით ნეიროგენულ ინდუცირებაში, რის გამოც ის დამატებით ნეიროგენულ ხასიათს ღებულობს, და ასევე გენერატორული პაროქსიზმული კომპონენტის მომატებულ რეაქტიულობაში, რასაც მოჰყვება შეტევის გამომწვევი ახალი, მეორადი ტრიგერული ფაქტორების აღმოცენება. ეს მოვლენა ცნობილია როგორც "ასთმატიზაციის" ფენომენი (Fuchs, 1981), რომელიც გარკვეულ წილად წააგავს ეპილეფსიის მსვლელობისას ახალი მეორადი ეპილეფსიური აქტივობის კერების წარმოქმნას.

ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის სინდრომის არსებობა, ფარული (Leff, 1982; Williamson, Schultz, 1987), ან ლატენტური ბრონქოსპაზმი, სასუნთქი გზების ქრონიკული ანთება და შეშუპება შეიძლება განვიხილოთ როგორც ცენტრალური ნეიროგენული გენერატორული კომპონენტის მონაწილეობით ინდუცირებული მომატებული ასთმური ან ბრონქოსპასტიური მზაობა, რომელიც მომატებული კრუნჩხვითი მზაობის გარკვეულ ანალოგს წარმოადგენს, და ასთმური სტატუსი შეიძლება განვიხილოთ როგორც ეპილეფსიური სტატუსის გარკვეული ანალოგი.

როგორც ტრიგერული, ისე გენერატორული ცენტრალური ნეიროგენული ფაქტორის მოქმედების შესუსტება იწვევს ავადმყოფობის კლინიკური სურათის ნიველირებას. კონკრეტულ შემთხვევებში ხშირად პრაქტიკულად შეუძლებელია ტრიგერული ფაქტორების რაობის ზუსტი დადგენა, განსაკუთრებით მათი მრავალსახეობის დროს, რაც აძნელებს მათზე ზეგავლენას მედიკამენტოზური ან სხვა გზით, ამიტომაც უფრო გამართლებულია თერაპიული ზეგავლენა გენერატორულ პაროქსიზმულ ფაქტორზე - ანტიკონვულსანტების გამოყენების მეშვეობით, რაც ჩვენ დამაჯერებელი წარმატებით გამოვიყენეთ.

შესაძლებელი ტრიგერული ფაქტორების სია: ალერგია და სასუნთქი გზების ალერგიული ანთება, სასუნთქი გზების ინფექციები, ზედა სასუნთქი გზების პათოლოგიური ცვლილებები (ძირითადად ცხვირის ღრუში: ადენოიდები, ქრონიკული ანთება, რინიტი და ა.შ.) და ცხვირის დამატებით წიაღებში, ფიზიკური დატვირთვა და ჰიპერვენტილაცია, სუნთქვა ცივი ან მშრალი ჰაერით, ფსიქოგენური ფაქტორები, მძაფრი სუნი, გამაღიზიანებელი ნივთიერებების ჩასუნთქვა, მეტეოროლოგიური ფაქტორები, ალერგიული პროცესები სასუნთქი გზების გარეთ, შინაგანი ორგანოების რეცეპტორების ირიტაცია, ენდოკრინული პერები, ორგანიზმში ზოგიერთი არასტეროიდული ანთების საწინაარმდეგო ნივთიერებების შეყვანა და სხვ.

თუ ტრიგერული ფაქტორების უმრავლესობა საკმაოდ კარგადაა შესწავლილი, იგივეს ვერ ვიტყვით გენერატორულ კომპონენტზე. იმ სტრუქტურების ლოკალიზაცია, რომლებიც მონაწილეობენ ცენტრალური ნეიროგენული გენერატორული ფაქტორის მოქმედებაში, და ზუსტად რომელ ნეირონულ პოპულაციებში არის მომატებული აქტიურობა და ხდება განტვირთვები, ჩვენთვის უცნობია; ეს, უსათუოდ, ცდომილი ნერვის სისტემაა, ასევე სავარაუდოა ამ პროცესში ამა თუ იმ სახით ავტონომური პარასიმპათური ნერვული სისტემის სეგმენტური და ცენტრალური სეგმენტზედა სტრუქტურების, ტვინის ღეროს ზოგიერთი წარმონაქმნის, ლიმბური სისტემის, და ასევე მათთან დაკავშირებული ცენტრალური ნერვული სისტემის ზოგიერთი სხვა ნაწილების (მაგალითად, ინსულო-ორბიტალური ფრონტალური ქერქი) მონაწილეობა.

ის ფაქტი, რომ ბრონქული ასთმის დროს პრაქტიკულად არასოდეს არ ხდება პაროქსიზმული აქტიურობის გენერალიზაცია, შეიძლება აიხსნას ცდომილი ნერვის ანომალურად მომატებული ტონუსით ბრონქული ასთმით დაავადებულ ავადმყოფებში, რაც ალბათ ხელს უშლის პაროქსიზმული აქტიურობის გავრცელებას ცენტრალური ნერვული სისტემის სხვა ნაწილებზე: ცნობილია, რომ ცდომილი ნერვის სტიმულაცია ბოლო წლებში წარმატებით გამოიყენება ეპილეფსიის იმ შემთხვევათა სამკურნალოდ, რომლებიც არ ექვემდებარებიან მედიკამენტოზურ მკურნალობას (Schachter, Saper, 1998).

ყველაფერი ეს, ჩვენი აზრით, ასაბუთებს და ხსნის ანტიკონვულსანტების მაღალ ეფექტურობას ბრონქული ასთმის მკურნალობისას, რის დროსაც შესაძლებელია თავიდან ავიცილოთ დაავადების კლინიკური მანიფესტაციის ეპიზოდები - ექსპირატორული ქოშინის და ხველების შეტევების, და მკურნალობის საკმარისი ხანგრძლივობის პირობებში მცირდება ფარული ბრონქოსპაზმის გამოხატულობა სრულ გაქრობამდე. მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ ხდება იმ მდგომარეობის აღდგენა, რომელიც სახეზე გვქონდა მკურნალობის დაწყებამდე. სრული განკურნება შესაძლებელია მხოლოდ ანტიკონვულსანტების მრავალწლიანი მიღების შემდეგ: ანტიკონვულსანტების მიღების ხანგრძლივობა სრულ განკურნებამდე ინდივიდუალურია, როგორც ეპილეფსიის დროს.

შესაძლებელია, რომ ანტიკონვულსანტების ეფექტურობა ბრონქული ასთმის დროს განპირობებულია მოქმედებით არა მარტო ცენტრალურ, არამედ ადგილობრივ დონეზეც: მათი მოქმედებით გამოწვეული ადგილობრივი ნერვული დაბოლოებების მგრძნობელობის შემცირებით, ადგილობრივი ანტიანთებითი მოქმედებით, რაც შეიძლება მოიცავდეს აქსონ-რეფლექსების დათრგუნვას, რომლებიც, ზოგიერთი ავტორების მიხედვით, ითვლებიან ნეიროგენული ანთების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მექანიზმად (Rihoux, 1993), ნეიროპეპტიდების გამოყოფის ინგიბირებით ბრონქული კედლების აქსონური დაბოლოებებიდან, ნერვ-კუნთოვანი გადაცემის შესუსტებით პერიფერიაზე, ანტიკონვულსანტების პირდაპირი მომადუნებელი მოქმედებით

გლუვ მუსკულატურაზე, და ანტიკონვულსანტების უნარით გამოიწვიონ პოსტტეტანური დეპოლარიზაციის ინგიბირება. ასევე შესაძლებელია ანტიკონვულსანტების მოქმედება როგორც ცდომილი ნერვის და სხვა ნერვების მომატებული ტონუსის დამაქვეითებელი ნივთიერებების, და ამ გზით როგორც ბრონქოდილატაციის მიღწევა, ისე ნეიროგენული ანთების შემცირება: : ცნობილია რომ ცდომილი ნერვის სტიმულაცია ექსპერიმენტირ ცხოველებში იწვევს სასუნთქი გზების ნეიროგენული ანთების აღმოცენებას და გაძლიერებას (Morikawa et al., 1993). გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ზოგიერთი ანტიკონვულსანტები თრგუნავენ ნეირონების ნებისმიერ პაროქსიზმულ განტვირთვებს - როგორც ეპილეპტოგენურებს, ისე სხვაგვარებსაც. ანტიკონვულსანტების ეს თვისება ხსნის მათ ეფექტურობას მრავალი სხვა არაეპილეპსიური დაავადებების და პათოლოგიური მდგომარეობების დროს (Крыжановский, 1980). ასევე შესაძლებელია ანტიკონვულსანტების მოქმედება იმუნური რეაქციების ნეიროგენულ კონტროლზე: იმუნური რეაქციების ნეიროგენული კონტროლი ჯერ კიდევ მე-20 საუკუნის დასაწყისში აღმოაჩინეს (Besredka, Steinhardt, 1907), რაც შემდგომშიც დადასტურდა (Spiegel, Kubo, 1923; Filipp, Szentivanyi, 1952, 1957; Hall, Goldstein, 1981; Spector, Korneva, 1981; Maclean, Reichlin, 1981; Besedovsky, Sorkin, 1981).

დღემდე ბრონქული ასტმით ავადმყოფების მკურნალობა მიმდინარეობდა ორი ძირითადი მიმართულებით: 1) ზემოქმედება ალერგიის გამომწვევ ფაქტორებზე და ალერგიული რეაქციის სხვადასხვა პათოგენეზურ რგოლებზე, და 2) ზემოქმედება ბრონქების ზედაპირზე განლაგებულ პერიფერიულ რეცეპტორებზე. ორივე ეს მიმართულება თავისი არსით გულისხმობდა ზემოქმედებას ტრიგერულ ფაქტორებზე.

ჩვენ ჩამოვყალიბეთ მე-3 მიმართულება ბრონქული ასტმის მკურნალობაში: ანტიკონვულსანტების მეშვეობით ზემოქმედება ასტმური შეტევების გენერატორულ ნეიროგენულ პაროქსიზმურ ფაქტორზე (მექანიზმებზე), რასაც მივყავართ ასტმური შეტევების თავიდან წინასწარ აცილებისკენ, და რაც ბრონქული ასტმის მკურნალობაში პრინციპულად ახალ პერსპექტივებს სახავს. ბრონქული ასტმა არ წარმოადგენს ერთადერთ დაავადებას, რომელსაც გააჩნია გარკვეულწილად ეპილეფსიის მექანიზმების მსგავსი პათოგენეზური მექანიზმები. როგორც ჰიპერრეაქტიული ტიპის დაავადებას, რომელსაც გააჩნია კლინიკური გამოვლენების პაროქსიზმული ხასიათი, გარკვეული პათოგენეზური კავშირი ეპილეფსიასთან გააჩნია სამწვერა ნერვის ნევრალგიას (Карлов и др., 1983; Крыжановский и др., 1992; Pagni, 1993). ითვლება, რომ ტკივილის პაროქსიზმული შეტევები ტრიგემინალური ნევრალგიის დროს ვითარდება სამწვერა ნერვის ბირთვში პეისმეკერული მექანიზმის არსებობის გამო, რომელიც ეპილეფსიურის მსგავსია (Pagni, 1993), და რომელიც ირთვება ტრიგერული ზონის სუსტი ტაქტილური სტიმულაციით, სენსორული ფაქტორებით (ბგერით, სინათლით, სითბოთი ან სიცივით), ფსიქომოციური ფაქტორით და ა.შ. ხშირად ავადმყოფები აღნიშნავენ თავისებური

პარესტეტიური აურის არსებობას, რომლითაც იწყება შეტევა (Гречко и др., 1985). გარდა სამწვერა ნერვის ბირთვისა, ტკივილის პაროქსიზმების გენერაციაში სავარაუდოდ ღებულობენ მონაწილეობას ცენტრალური ნერვული სისტემის სხვა, იერარქიულად უფრო მაღალი ნაწილები (Крыжановский, 1980). ზოგიერთი ავტორი თვლის, რომ ტრიგემინალურ ნევრალგიას აქვს პერიფერიული მიზეზი და ცენტრალური პათოგენეზი (Fromm et al., 1984). სამწვერა ნერვის პერიფერიული ქრონიკული ირიტაცია იწვევს ნერვის ბირთვის სეგმენტური ინგიბირების პროცესის მოშლას და ხელს უწყობს ექტოპური მოქმედების პოტენციალის აღმოცენებას. სამწვერა ნერვში მომატებული ნეირონული განმუხტვები და შესუსტებული მაინგიბირებელი მექანიზმები ხელს უწყობენ ჰიპერაქტიური სენსორული წრის შექმნას, რომელსაც საბოლოოდ მიყვავართ პაროქსიზმულ განმუხტვებამდე სამწვერა ნერვის ბირთვში (Dalessio, 1987). ზოგიერთი ავტორის მოსაზრებით, ტრიგემინალური ნევრალგიის დროს ანტიკონვულსანტების მაღალი ეფექტურობის საფუძველში დევს ტრიგემინალური ნევრალგიის და ეპილეფსიის ზოგიერთი პათოგენეზური მექანიზმების ერთიანობა (Карлов, Савицкая, 1976; Крыжановский, 1980). როგორც ბრონქული ასთმის შემთხვევაში, ადგილი აქვს ნეიროგენულ ანთებას, რომლის მექანიზმშიც მონაწილეობენ ნეიროპეპტიდები (Strittmatter et al., 1997).

ანალოგიური მსგავსობა ეპილეფსიასთან აქვს შაკიკს. შაკიკი ასევე წარმოადგენს ჰიპერრეაქტიული ტიპის დაავადებას კლინიკური მანიფესტაციების პაროქსიზმული ხასიათით. შაკიკის და ეპილეფსიის ზოგიერთი პათოგენეზური მექანიზმების გარკვეულ მსგავსობას ბევრი ავტორი აღიარებს (Donnet, Bartolomei, 1997; Terwindt et al., 1998). შაკიკის დროს ხშირია აურა, შეიძლება განვითარდეს შაკიკის სტატუსი. შაკიკის პაროქსიზმების გენეზში მონაწილეობენ ნერვული სისტემის ცენტრალური სტრუქტურები (Шток, 1987). შაკიკის შეტევა შეიძლება გაძლიერდეს ბგერით, შუქით, მძაფრი სუნით, ფსიქომოციური ფაქტორებით და ა.შ. როგორც ბრონქული ასთმის და ტრიგემინალური ნევრალგიის შემთხვევებში, შაკიკის პათოგენეზში დიდ როლს ასრულებს ნეიროგენული ანთება, რომლის განხორციელებაში მნიშვნელოვნად მონაწილეობენ ნეიროპეპტიდები (Hardebo, 1992). ასევე ცნობილია, რომ ასთმით დაავადებულებში შაკიკი უფრო ხშირია, ვიდრე დანარჩენ ადამიანებში და პირიქით (Chen, Leviton, 1990), და შაკიკით ავადმყოფებში ეპილეფსია უფრო ხშირია, ვიდრე დანარჩენ ადამიანებში და პირიქით (Alberca, 1998).

ჩვენი მოსაზრებით, შეიძლება ბრონქული ასთმა, ტრიგემინალური ნევრალგია და შაკიკი გამოვყოს პაროქსიზმულ ნევროგენულ დაავადებათა განსაკუთრებულ ჯგუფად, - იმ დაავადებების ჯგუფად, რომლებსაც ეპილეფსიასთან გარკვეული მსგავსი პათოგენეზური მექანიზმები გააჩნიათ. ამ პათოლოგიებზე ზემოქმედება მათგან განკურნების მიზნით შეიძლება როგორც ადგილობრივ ტრიგერულ ან ჰუმორალურ დონეზე ამ დაავადებებისთვის მეტნაკლებად სპეციფიკურად ეფექტური სხვადასხვა

საშუალებებით (მაგალითად, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები ამცირებენ შეტევების სიხშირეს და ინტენსივობას ტრიგემინალური ნევრალგიის და შაკიკის დროს, მაგრამ ბრონქული ასთმის დროს მათ, პირიქით, შეუძლიათ შეტევის პროვოცირება და გაძლიერება; ბეტა-ადრენომიმეტიკებს შეუძლიათ ასთმის შეტევის კუპირება, და ბეტა-ადრენობლოკატორებს - ასთმის შეტევის პროვოცირება; მაგრამ ბეტა-ბლოკატორებს შეუძლიათ შაკიკის შეტევის კუპირება), ისე მათი ცენტრალური გენერატორული ნეიროგენული პაროქსიზმული ფაქტორის (მექანიზმების) დონეზე: ბრონქული ასთმისას (ჩვენი მონაცემებით), შაკიკის (Wauquier, 1986; Ziegler, 1987; Shelton, Connelly, 1996) და ტრიგემინალური ნევრალგიის (Dalessio, 1987) დროს ანტიკონვულსანტების წინასწარი მიღება საგრძნობლად (ფაქტიურად, გაქრობამდე) ამცირებს ამ დაავადებების შეტევების სიხშირეს და ინტენსივობას, და სწორად წარმართული მკურნალობისას კი უმეტეს შემთხვევაში მიიღება შეტევების თავიდან სრული აცილება.

ციტირებული ლიტერატურა: სულ: 73 ლიტერატურული პირველწყარო.

გამოგონების კონსტრუქციური დანერგვის მაგალითი:

ბრონქული ასთმით ავადმყოფის მკურნალობა.

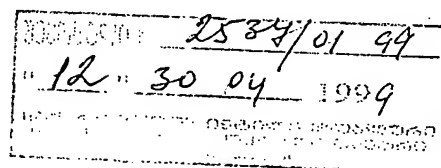
ავადმყოფი ფ.მ., 56 წლის.

დიაგნოზი - ბრონქული ასთმა, ინფექციურ-ალერგიული ფორმა, მე-2

სტადია, ხშირი ბრონქოსპასტიური შეტევები. თანმხლები დაავადება - ალერგიული რინიტი.

ავადაა 1986 წლიდან. დიაგნოზი დაზუსტებულია მოსკოვის ალერგო-იმუნოლოგიურ ცენტრში. ადრე იტარებდა მკურნალობას სხვა ქიმიური ნაერთებით, რომლებიც ტრადიციულად გამოიყენებიან ბრონქული ასთმის და ბრონქოსპასტიური სინდრომის სამკურნალოდ. 26.10.95-ში დაიწყო ანტიკონვულსანტის მიღება. 1 კვირაში შეუწყდა ბრონქოსპასტიური ასთმური შეტევები, რის შემდეგაც განაგრძო მხოლოდ სხვადასხვა ანტიკონვულსანტების მიღება. დღემდე შეტევები არა აქვს. ადრე ასეთი ხანგრძლივი პერიოდი შეტევების გარეშე არ ჰქონია.

მ. ჯა



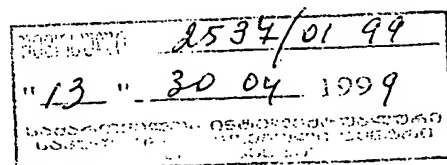
რეფერატი.

ანტიკონვულსანტების გამოყენების პრინციპულად ახალი ინდიკაცია.

გამოგონება მიეკუთვნება მედიცინის დარგს, კერძოდ ფარმაცოთერაპიას.

ტექნიკური შედეგი მდგომარეობს ბრონქული ასთმის და სხვა დაავადებების დროს სპეციფიური ექსპირატორული ბრონხოსპაზმის თავიდან აცილებაში.

პრინციპულად ახალი ინდიკაცია ითვალისწინებს ანტიკონვულსანტების გამოყენებას . ბრონქული ასთმის, ასთმური და ალერგიული ბრონქიტის, ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის და ბრონქოსპასტიური სინდრომების და ამ სინდრომებით მიმდინარე დაავადებების სამკურნალოდ.



გამოგონების ფორმულა:

ანტიეპილეპსიური მოქმედების მქონე ნივთიერებების, მათი დერივატების და ანალოგების, რომლებიც მოქმედებენ შემდეგნაირად:

ა) ახდენენ თავად ენდონეირონულ დონეზე ეპილეპსიური აქტივობის ბლოკირებას, თრგუნავენ ნეირონების "ფეთქებისმაგვარ" პეისმეკერული აქტივობას და ნებისმიერი ეპილეპტოგენური ფაქტორების და აგენტების მოქმედებას, ან/და

ბ) მოქმედებენ ეპილეპსიური აქტივობის როგორც აღმოცენებაზე, ისე მის გავრცელებაზე პეისმეკერული პოტენციალების, მემბრანის მოქმედების პოტენციალების, სინაპსური გადაცემის დათრგუნვის გზით, მათ შორის ნატრიუმდამოკიდებული პოსტსინაპსური აგზნების პოტენციალების დათრგუნვის გზით, ან/და

გ) აფერხებენ ეპილეპსიური აქტივობის გავრცელებას, გენერალიზაციას, მოქმედებენ ძირითადად სინაპსურ დაბოლოებებზე, აძლიერებენ ტვინის შემაკავებელ სისტემებს ან თრგუნავენ ტვინის აგზნების ხელშემწყობ სისტემებს, ან/და

დ) ახდენენ სასუნთქი გზებისაკენ მიმავალი ცენტრალური ნერვული სისტემიდან ინდუცირებული პაროქსიზმულად აღმოცენებული და სხვა ანომალური სიგნალების კორექციას, მოდულაციას და დათრგუნვას, ან/და

ე) სხვანაირად მოქმედებენ, რის შედეგადაც მიიღწევა ანტიკონვულსიური ეფექტი

გამოყენება ცალ-ცალკე ან კომბინაციაში სხვა საშუალებებთან სამკურნალო საშუალებების სახით ბრონქული ასთმის, ასთმური და ალერგიული ბრონქიტის, ასთმური სინდრომის, ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის და ბრონქოსპასტიური სინდრომების და ამ სინდრომებით მიმდინარე დაავადებების და პათოლოგიური მდგომარეობების სამკურნალოდ.

განმცხადებელი:

მ. ლომია

მ.ბ.ლომია

30 აპრილი 1999 წ.

2537/0199
14 30 04 1999
საქართველოს ფარმაცევტული ინდუსტრია